

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 43.

EXPÉRIENCES

INSTITUÉES

DANS LE BUT D'ÉCLAIRER

LA PATHOGENIE DU CANCER

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 14 décembre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Eugène JEANNIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Montret (Saône-et-Loire), le 4 octobre 1880.



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9.

—
1903

EXPÉRIENCES

INSTITUÉES

DANS LE BUT D'ÉCLAIRER

LA PATHOGÉNIE DU CANCER

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 43.

EXPÉRIENCES

INSTITUÉES

DANS LE BUT D'ÉCLAIRER

LA PATHOGÉNIE DU CANCER

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 14 décembre 1903

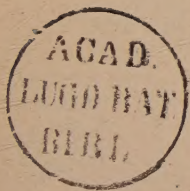
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Eugène JEANNIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Montret (Saône-et-Loire), le 4 octobre 1880.



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9.

—
1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVÉAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	}	MM. LÉPINE.
		BONDET.
Cliniques chirurgicales	}	BARD.
		PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements.		JABOULAY.
Clinique ophtalmologique		X.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAYET.
Clinique des maladies mentales.		GAILLETON.
Clinique des maladies des enfants.		PIERRET.
Physique médicale		WEILL.
Chimie médicale et pharmaceutique.		MONOYER.
Chimie organique et Toxicologie		HUGOUNENQ.
Matière médicale et Botanique		CAZENEUVE.
Parasitologie.		BEAUVISAGE.
Anatomie		LORTET.
Anatomie générale et Histologie.		TESTUT.
Physiologie		RENAUT.
Pathologie interne.		MORAT.
Pathologie externe		TEISSIER.
Pathologie et Thérapeutique générales.		AUGAGNEUR.
Anatomie pathologique		MAYET.
Médecine opératoire.		TRIPPIER.
Médecine expérimentale et comparée.		POLLOSSON (M.).
Médecine légale		ARLOING.
Hygiène.		LACASSAGNE.
Thérapeutique		COURMONT (J.).
Pharmacologie		SOULIER.
		FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire M. DOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes.	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDLUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Accouchements.	FABRE, —
Matière médicale	MOREAU, —
Anatomie topographique.	DURAND, —

AGRÉGÉS

MM. ROUX.	MM. SIRAUD.	MM. BÉRARD.	MM. VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.	NOVE-JOSSERAND.	CHATIN.	CAUSSE, ch...
VALLAS.			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MAYET, *Président* ; COLLET, *Assesseur* ;
MM. PAVIOT et FABRE, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je dédie ce travail, faible témoignage de ma profonde affection et de ma sincère reconnaissance.

A MON FRÈRE

Témoignage de bien affectueux attachement.

A MES AMIS

A Mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur MAYET

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

AVANT-PROPOS

Depuis longtemps déjà, M. le professeur MAYET expérimente sur la question si difficile de la transmission du cancer de l'homme aux animaux. Il y a acquis une autorité incontestée, tant par les résultats qu'il a obtenus, que par la rigueur toute scientifique de sa méthode, que j'ai pu pleinement apprécier pendant plus d'une année que je suis resté au laboratoire de Pathologie générale.

Ce sont ces résultats que je relaterai dans ce travail, dont le mérite tout entier revient au maître qui me l'a inspiré. Qu'il me permette de lui exprimer ici toute ma reconnaissance pour l'accueil si bienveillant qu'il m'a toujours réservé au laboratoire, et pour l'honneur qu'il me fait aujourd'hui en acceptant la présidence de cette thèse.

M. le docteur NICOLAS, préparateur au laboratoire de Pathologie générale, a été pour moi un ami autant qu'un aide précieux et très serviable. Je le prie de croire à mon entière gratitude et à ma profonde sympathie.

Merci, enfin, à mon camarade et ami le docteur Mathieu, qui a très aimablement mis à ma disposition son talent artistique pour exécuter les deux dessins compris dans ce travail.

INTRODUCTION

Malgré tous les travaux qui ont été accumulés, surtout depuis 1880, la question de la pathogénie du cancer reste pleine d'obscurité.

Les résultats expérimentaux, qui seuls seraient capables de résoudre scientifiquement le problème, ne permettent pas encore d'établir une théorie de la production des lésions diverses que l'on réunit sous le nom commun de cancer ou de tumeurs malignes.

Néanmoins, parmi ces résultats, ceux qui ont été obtenus au laboratoire de Pathologie générale de la Faculté de Médecine de Lyon sont, selon nous, très propres à fournir des éléments pour cette solution, quoiqu'ils ne puissent encore l'éclairer complètement, et qu'ils soient en faible minorité, comparés aux expériences qui n'ont pas été suivies de succès.

Aussi nous proposons-nous, dans le modeste cadre de ce travail, de faire un exposé absolument rigoureux des faits expérimentaux que nous avons observés, M. le professeur MAYET et moi, en y comprenant aussi bien les insuccès que les résultats positifs, sans appuyer sur eux aucune théorie, mais en en tirant simplement les conséquences les plus immédiates et les plus incontestables. Puis, nous appuyant sur ces

constatations, nous reprendrons chacune des théories pathogéniques qui ont été proposées, en exposant rapidement les observations anatomiques et les considérations théoriques sur lesquelles se basent les partisans de chacune d'elles, comme les arguments qu'on peut leur opposer, et en cherchant quelle relation on peut établir entre elles et nos expériences personnelles, si ces dernières semblent les corroborer ou au contraire les infirmer.

Mais avant d'exposer les faits d'expérience, il faut bien établir le terrain sur lequel nous nous plaçons, en donnant une définition du cancer, aussi rigoureuse et complète que possible, c'est-à-dire basée uniquement sur ce que nous apprend l'observation, et comprenant tout ce qu'il y a d'essentiel dans ce que celle-ci permet de constater.

CHAPITRE PREMIER

La définition que nous donnerons du cancer ne peut se baser que sur des caractères anatomiques et d'évolution ; nous avons fait pressentir en effet que la pathogénie était loin d'être élucidée, aussi nous interdirons-nous de recourir à aucune notion de cet ordre. Quant à l'étiologie, nous ne possédons de notions que sur des conditions accessoires simplement adjuvantes, elle ne peut donc entrer dans nos définitions qu'à ce titre seul.

Les cancers font en grande majorité partie de la classe anatomique des tumeurs. Les tumeurs sont des productions surajoutées aux tissus normaux ou se substituant à eux, dues à la multiplication anormale d'un des éléments anatomiques de ces tissus, avec ce caractère essentiel que cette prolifération tend à accroître indéfiniment leur volume, et non pas, fatalement comme dans les proliférations inflammatoires, à la destruction des éléments proliférés, suivie de réparation. Parfois d'ailleurs le tissu inflammatoire peut ne pas aboutir à la destruction et les éléments proliférés persister indéfiniment, mais jamais il n'y aura tendance à l'accroissement par prolifération indéfinie, comme dans les tumeurs.

Les tumeurs dites malignes, réunies d'une façon générale sous le nom de cancer, sont caractérisées par une prolifération anormale particulièrement exubérante et comme sans limites.

Il importe cependant d'indiquer que malgré la prolifération continue, l'accroissement en volume de la tumeur peut ne pas se produire indéfiniment, si bien qu'à côté de tumeurs malignes énormes on peut avoir des tumeurs beaucoup moins volumineuses et tout aussi malignes. Ce fait est dû à ce que l'existence du néoplasme peut être compromise soit par l'insuffisance de l'apport d'éléments nutritifs, soit par l'intervention de microbes pathogènes amenant l'inflammation, et dans les deux cas il se produit sphacèle ou ulcération et l'élimination d'une partie de la tumeur, qui continue cependant à croître et à proliférer par ailleurs. Il peut même arriver que la destruction des éléments proliférés soit assez active et précoce pour qu'ils ne s'accumulent jamais en tumeurs. Le processus ulcératif domine alors, et le cancer entraîne une destruction rapide des tissus ; c'est ce qui se produit dans certains cancroïdes de la face par exemple.

D'autres caractères des cancers non moins importants sont les suivants : après la formation d'un premier foyer, il s'en forme secondairement de très nombreux, par transport au moyen de la voie lymphatique ou de la voie veineuse, d'éléments anatomiques cancéreux, ou même de fragments de la tumeur primitive. Dans les lymphatiques, les ganglions voisins du néoplasme arrêtent d'abord les produits détachés, et s'infectent de la sorte, pour devenir à leur

tour des foyers de pullulation néoplasique. Dans les veines, des fragments du néoplasme s'introduisent dans les vaisseaux, le néoplasme végète dans leur intérieur, et des fragments s'en détachant en embolus, vont semer la tumeur dans d'autres organes ; ils s'arrêtent en effet lorsque leur volume est supérieur à la lumière du vaisseau qui les charrie, arrêtent le cours de la circulation, et recommencent pour leur propre compte le cycle évolutif de la première tumeur.

Les éléments anatomiques essentiels des tumeurs secondaires ou de généralisation sont identiques à ceux de la tumeur primitive, et cette identité existe soit que les éléments soient de simples cellules, soit qu'ils soient plus complexes. En effet, ce ne sont pas toujours des éléments histologiques simples qui prolifèrent dans le cancer, mais parfois des éléments anatomiques complexes, agencés en véritables organes, comme les culs de sac glandulaires dans le cancer de l'estomac.

Outre les éléments essentiels des tumeurs qui sont presque toujours des cellules épithéliales, parfois des éléments conjonctifs embryonnaires ou plus parfaits, il se produit presque constamment, autour des amas de ces éléments, une prolifération conjonctive secondaire ou stroma, qui n'est qu'un phénomène réactionnel accessoire.

Dans l'énumération des caractères principaux, les conditions étiologiques n'ont qu'une importance très secondaire. La contagion qui paraît certaine, quoique peu fréquente, se réalise par greffe d'une parcelle cancéreuse dans la trame même des téguments pré-

sentant une solution de continuité, comme dans les pays où plusieurs personnes se servent d'un même récipient pour boire, ce vase étant plus ou moins rugueux ou ébréché et étant employé après un sujet ayant un cancroïde des lèvres (1).

L'hérédité joue parfois un rôle évident, mais probablement comme cause prédisposante, non comme cause efficiente immédiate.

A un degré moindre, les causes morales déprimantes, les chagrins et les souffrances morales prolongées sont prédisposantes.

Nous résumons en quelques mots la définition du cancer en disant :

« Le cancer n'est pas un tissu composé d'éléments spécifiques, propres, hétéromorphes. C'est un mode de prolifération spéciale, désordonnée, indéfinie, pouvant, sous l'influence d'une cause encore inconnue, se produire dans tous les tissus, mais débutant toujours, sauf dans quelques cas excessivement rares, par la multiplication des éléments d'une seule espèce histologique d'un organe, ou parfois d'édifices organiques plus complexes, lesquels, transportés ensuite par les voies circulatoires vont reproduire dans divers organes des formations semblables. »

Cette définition une fois posée, voyons quels sont dans toute leur rigueur, les faits expérimentaux qui ont été obtenus au laboratoire de Pathologie générale de la Faculté de médecine de Lyon.

(1) Il en est ainsi dans certains pays pauvres comme le département de l'Aveyron, où le cancroïde des lèvres est très fréquent.

CHAPITRE II

Exposé des faits expérimentaux observés au Laboratoire de Pathologie générale et faits positifs obtenus par divers expérimentateurs.

Parmi ces résultats, il faut établir une classification quant à la valeur et quant à la signification.

Dans une première catégorie, nous comprendrons les observations positives de production de tissu néoplasique par l'introduction, dans l'économie des animaux, de matières cancéreuses empruntées à l'homme.

Dans une deuxième catégorie nous enregistrerons les faits négatifs au point de vue de la production de de tissu néoplasique, mais où l'introduction de cancer en nature ou de produits de macération de cancer filtrés, dans le tissu conjonctif ou le péritoine des rats blancs, a été suivie de lésions rénales, pouvant faire croire qu'un néoplasme s'est développé dans cet organe, mais a été éliminé après nécrobiose.

Enfin, dans une troisième catégorie, nous mettrons les faits à résultats complètement négatifs au point de vue de la production de néoplasmes, mais démontrant l'action toxique des matières cancéreuses :

a) Par les lésions du système nerveux, consécutives

à l'introduction dans l'économie des animaux de produits cancéreux de l'homme ;

b) Par un état cachectique mortel consécutif à la même expérience ;

c) Par l'action excitante énergique des mouvements amiboïdes des globules blancs, par les produits de macération aqueuse de cancer de l'homme.

PREMIÈRE CATÉGORIE

Première expérience. — C'est en 1893 que, pour la première fois, M. le professeur MAYET obtient un résultat positif d'inoculation d'un cancer de l'homme. Il injecte sous la peau de trois rats blancs le produit de la macération prolongée dans la glycérine étendue d'eau de cancer du sein divisé en petits fragments et filtré sur deux doubles de papier ; après une première inoculation, il en fait plusieurs autres à quelques jours d'intervalle et de la même façon. L'un des trois rats succombe après onze mois ; son autopsie amène la découverte de trois foyers de dégénérescence dans les reins. Ces foyers présentent la consistance, la couleur et l'aspect d'un tissu encéphaloïde, surtout dans deux points du rein droit, sans aucun caractère inflammatoire apparent du tissu rénal autour des points envahis, comme l'a démontré l'examen microscopique et contrairement à l'opinion émise par M. Cazin dans la *Semaine médicale* du 8 juillet 1893 et dans sa thèse et, plus récemment, par M. Fabre Domergue. En effet, au niveau de la lésion, il n'y

avait aucune trace du tissu rénal qui, même très altéré par une inflammation, aurait montré des traces de tubuli et de glomérules; ces éléments, très visibles, cessaient brusquement et étaient remplacés par le tissu de néoformation. On ne trouvait pas trace d'abcès, d'infiltration purulente ou embryonnaire inflammatoire, qui auraient pu expliquer la disparition des éléments rénaux. Les cellules du néoplasme, nées sans doute des cellules épithéliales rénales, mais avec formations métatypiques analogues à celles du carcinome, différaient des éléments embryonnaires d'inflammation et à plus forte raison de leucocytes, par leur dimension et le volume de leur protoplasma. Dans le voisinage existaient des travées conjonctives, ébauche du stroma carcinomateux.

Deuxième expérience. — Le 28 novembre 1900, M. le professeur MAYET autopsie deux rats qui présentent des lésions intéressantes. Or ces rats avaient subi dix jours seulement auparavant, une injection de deux grammes de tumeur du sein finement broyée. Le même produit ne présentant pas de signes de putréfaction est injecté de nouveau neuf jours après et le lendemain les animaux sont trouvés morts dans leur cage, sans qu'on puisse expliquer cette terminaison autrement que par l'introduction de substances toxiques dues à la décomposition putride de la substance injectée, quoique les apparences fussent contraires à cette idée. Malgré le délai, très court, de dix jours, écoulé entre l'injection et l'autopsie, le foie de ces deux animaux présentait des lésions néoplasiques, qui ne peu-

vent évidemment avoir aucun rapport avec les accidents d'infection rapidement mortels qui se sont produits et ne peuvent être mis sur le compte d'aucune autre cause que l'introduction, dans leur économie, d'un produit pathologique emprunté à l'homme ainsi que le montrera la description qui suit.

L'examen n'a été fait complètement que chez celui de ces animaux où la lésion était le plus développée.

Chez lui le bord tranchant du foie et un peu la face antéro-supérieure étaient envahis, dans une étendue de deux centimètres à deux centimètres et demi, par un tissu blanc grisâtre d'une consistance égale à celle du foie, de surface lisse. Cette formation était absolument distincte et sans aucune continuité, ni adhérence avec une sorte de kyste développé dans le grand épiploon à un centimètre et demi de la lésion hépatique, lequel renfermait les fragments non altérés de la tumeur injectée.

Le néoplasme hépatique, épais environ de deux ou trois millimètres dans le point où il l'était le plus, envoyait quelques prolongements ou saillies de très petit volume dans le tissu hépatique, mais en le refoulant simplement, et sans aucune adhérence ou continuité avec ce tissu qui n'avait pas été intéressé.

Dans le voisinage de la lésion principale existaient deux ou trois îlots grisâtres avec épaississement de la capsule de deux ou trois millimètres de diamètre et présentant l'apparence de taches de bougie. La lésion néoplasique principale, siégeant dans l'enveloppe hépatique, a été examinée simultanément par M. REGAUD, agrégé, chef du laboratoire d'histologie,

et M. BALL, chef du laboratoire d'anatomie pathologique à l'École vétérinaire.

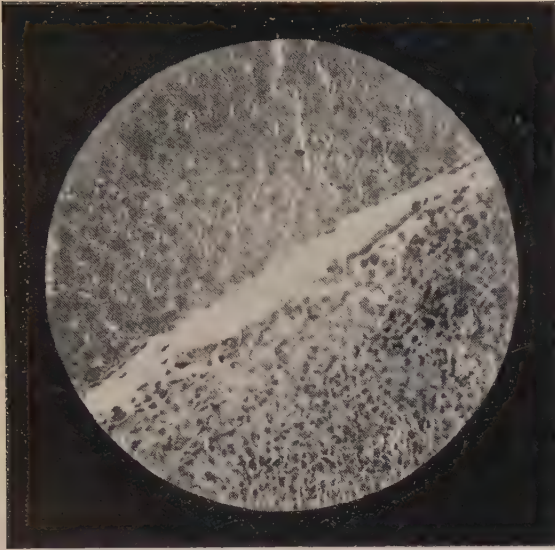
Ce néoplasme était composé : 1° De cellules de volumes divers, ovoïdes ou irrégulières, qui ont été déclarées par le premier de ces Messieurs, ou bien identiques aux grands mononucléaires macrophages qu'on rencontre dans les exsudats inflammatoires en voie de résorption, ou en partie de la nature des cellules conjonctives embryonnaires ; par l'autre observateur comme ayant une forme arrondie ou polygonale comme certaines cellules conjonctives pathologiques et associées à un grand nombre de leucocytes. 2° D'une trame conjonctive composée pour les deux micrographes de cellules fusiformes ou étoilées. La tumeur qui avait fourni le produit injecté dans le péritoine, grosse comme une tête d'enfant, avait évolué en trois ans avec accroissement rapide dans les derniers temps. L'examen microscopique a montré qu'elle était constituée par du tissu conjonctif à cellules étoilées avec substance fondamentale fibrillaire, et par des canaux glandulaires disséminés, revêtus d'endothélium stratifié, sans pénétration de cet élément épithélial dans le tissu conjonctif. Les deux histologistes nommés plus haut ont appelé cette tumeur un fibro-adénome bénin. Quant au néoplasme développé chez le rat, il était pour eux de nature purement conjonctive. Nous ferons remarquer cependant l'apparence tout à fait spéciale de ses cellules. M. REGAUD, persuadé qu'il y avait eu adhérence au foie d'une partie des fragments de la tumeur injectée, y avait vu des macrophages, agents de la disparition

des tissus en voie de résorption ; mais cela est contraire à la constatation matérielle de l'état des organes abdominaux chez l'animal autopsié. La lésion du foie était autonome, absolument indépendante du produit injecté dans le péritoine. M. BALL décrit comme conjonctives des cellules en tous cas anormales comme dimensions et comme forme.

Les lésions du second rat autopsié en même temps, absolument semblables morphologiquement, n'ont pas été étudiées au microscope.

Troisième expérience. — En avril 1901 un rat inoculé cinq mois auparavant, présente au niveau du foie une lésion de petit volume, ressemblant tout à fait macroscopiquement à celles décrites chez les deux animaux dont nous venons d'étudier les lésions. La matière injectée avait été tirée d'un sarcome de la cuisse du volume du poing, mis en macération dans de l'eau stérilisée à 37° et filtrée au filtre Chamberland. L'examen microscopique sur les préparations faites par M. BALL, montra nettement, dans un stroma conjonctif alvéolaire, plus ou moins riche en fibres et en cellules fusiformes, çà et là des amas serrés de cellules à gros noyau, à protoplasma plus ou moins abondant, leur volume et leur forme variant un peu, ayant en somme toute l'apparence de cellules épithélioïdes. La figure (1) montre ces différents caractères. La photographie, faite ces derniers jours seulement, alors que depuis deux ans la préparation s'est un peu altérée, ne reproduit pas la netteté des détails

Fig. 1

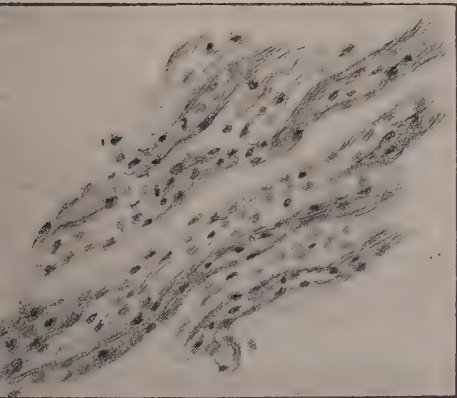


TUMEUR DÉVELOPPÉE AU NIVEAU DU FOIE D'UN RAT

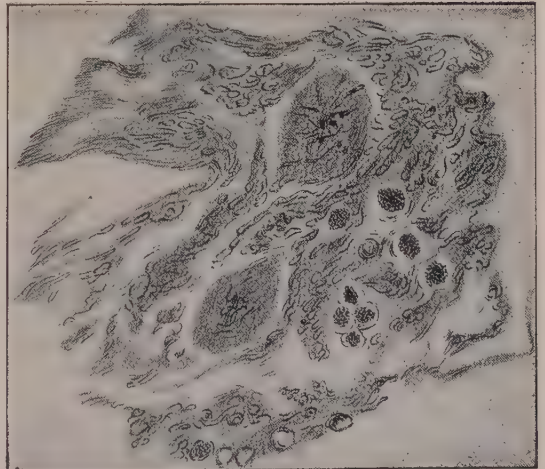
Dans la partie supérieure de la préparation, tissu hépatique normal ;
dans la partie inférieure, néoplasme. La bande claire entre les deux est
un artifice de préparation.

Fig. 3

Fig. 2]



PAROI DU KYSTE DÉVELOPPÉ AU NIVEAU
DE L'INOCULATION



TUMEUR SECONDAIRE DÉVELOPPÉE AU NIVEAU
DU GRAND ÉPIPLOON

constatés au premier examen, notamment pour ce qui a trait au stroma conjonctif alvéolaire.

Le 4 mars 1902, autopsie d'un rat inoculé dans le péritoine le 29 novembre 1901, avec deux grammes de tissu d'un sarcome malin du sternum. La matière injectée s'est greffée sur le péritoine, et s'est enkystée dans le grand épiploon. La paroi du kyste, en outre des fausses membranes conjonctives, est composée de grandes cellules polygonales par tassement réciproque, ressemblant beaucoup aux éléments de la tumeur injectée ; peut-être sont-ce simplement des cellules du néoplasme introduit, peut-être y a-t-il eu prolifération de ces cellules depuis leur introduction, mais on ne peut rien affirmer. A l'intérieur, une sorte de bouillie composée de noyaux de cellules déformées ou plus ou moins décomposées (fig. 2).

De plus, on trouve dans l'épiploon gastrohépatique et dans le grand épiploon, mais loin de la tumeur enkystée, et sans relation avec celle-ci, quatre ou cinq tumeurs sphériques, blanchâtres, du volume d'un très petit pois. Nous avons affaire là, en s'en tenant à l'aspect macroscopique, à des tumeurs de généralisation. L'examen microscopique, fait, comme le précédent, par M. le professeur agrégé PAVIOT, n'a révélé qu'une importante prolifération conjonctive, formée de tissu fibroïde épais et enchevêtré, sans le moindre élément cellulaire rappelant la tumeur injectée (fig. 3).

DEUXIÈME CATÉGORIE

Depuis 1893 jusqu'à cette année, M. le professeur MAYET et moi après lui, avons observé six cas, où des rats qui avaient subi l'injection de cancer en nature, ou de macération de suc cancéreux présentaient des altérations curieuses du tissu rénal. On constatait au milieu du rein, en un ou plusieurs points, des pertes de substance du volume d'un grain de mil ou d'une lentille ; les parois étaient irrégulières, ou présentaient dans quelques cas des saillies et des angles rentrants, d'autres fois elles étaient lisses. Dans tous les cas il n'y avait pas de membrane limitante tapissant leurs parois, uniquement constituées par le tissu rénal comme divisé à l'emporte-pièce. Rien dans leur intérieur le plus souvent ; une fois cependant, l'une d'elles renfermait un liquide kystique transparent. L'examen microscopique de la paroi n'a pas été fait. Il y avait eu là une lésion que l'on peut, selon toute vraisemblance, considérer comme ayant succédé à une production néoplasique, et qui a été éliminée par nécrobiose. En effet, cette élimination des néoplasmes, mode naturel de guérison, est un fait assez fréquent chez le rat, qui, quoique offrant aux productions de tissus d'apparence cancéroïde un terrain moins défavorable que d'autres animaux, ne le fournit cependant pas très approprié à la prolifération exubérante indéfinie de ce tissu. J'en prends pour exemple un cas de MM. FRANCOTTE et RECHTER, qui, après avoir vu se développer une tumeur d'un

membre chez une souris précédemment inoculée, virent cette tumeur se détacher d'elle-même et tomber. Ce qui a été observé par nous au niveau des reins peut très bien relever d'un phénomène analogue.

TROISIÈME CATÉGORIE

Dans celle-ci, nous rangerons tous les cas où l'injection du cancer n'a amené la production d'aucune néoformation, mais où elle a occasionné des troubles et des lésions dont l'interprétation peut présenter le plus haut intérêt.

a) Chez deux lapins d'abord, qui avaient reçu une dizaine de grammes de macération cancéreuse dans la veine auriculaire, on vit évoluer au bout de quelques mois, une véritable paraplégie spasmodique. Les membres postérieurs, d'abord simplement raides, s'immobilisèrent en extension, contracturés et offrant une très grande résistance quand on voulait les plier ; les animaux ne marchaient que sur leurs pattes de devant, en trainant derrière eux leurs pattes postérieures. On est tenté tout naturellement de voir là l'action sur la moelle des produits cancéreux injectées, toxines ou substances analogues.

Ces deux lapins sont morts dans un état de cachexie très avancée. En outre l'un d'eux, deux mois après l'injection, présenta dans le voisinage d'une épaule, sous la peau qui recouvre les muscles sous-épineux et dans le tissu conjonctif de cette région, une tuméfaction très dure, qui, après s'être lentement accrue

pendant deux ou trois semaines, se ramollit puis s'ouvrit en laissant échapper de la matière caséeuse concrète, très épaisse. La cicatrisation fut rapide, et ce n'est que deux ou trois mois après que l'animal dépérit, en même temps que s'établissait la paraplégie.

Dans des conditions analogues d'expérience, l'autopsie d'un rat blanc a montré un peu plus tard l'existence d'une cavité syringomyélique dans la substance grise de la moelle. Ce rat, longtemps avant sa mort présentait une courbure accentuée de la colonne vertébrale à convexité postérieure au niveau de la région dorsale.

Cette action du suc cancéreux sur l'organisme semble être encore en jeu dans un nombre relativement assez considérable d'expériences, dix au moins, où l'on a vu les animaux mourir d'une cachexie profonde. De toutes ses expériences, la dernière par ordre chronologique (12 mai 1903) est certainement la plus probante et la plus suggestive.

Il s'agit d'un fort chien de chasse bien portant du poids de 22 kilogr. qui le 24 décembre 1902 reçoit 20 cc. d'un carcinome du sein broyé en nature, dans le péritoine. En février 1903, il commence à maigrir visiblement; en avril il refuse toute nourriture et est incapable de se lever; il meurt le 12 mai 1903. Il ne pèse plus alors que 11 kilogr. 600, son aspect est profondément cachectique, comme le prouve cette diminution de poids de moitié; tout son corps s'est couvert dans les trois dernières semaines de pustules, résultat de la misère physiologique. L'autopsie faite avec un

soin minutieux, non seulement n'a pas décelé la présence d'un néoplasme, mais encore a démontré l'absence de lésion quelle qu'elle fût dans les différents organes ou appareils ; on note simplement une congestion sanguine généralisée des viscères.

Comment interpréter cette cachexie sans lésion apparente, dont le point de départ a été très nettement l'inoculation intra-péritonéale, et qui a présenté la marche caractéristique de la cachexie cancéreuse, si l'on n'y voit le résultat de l'action des sucs ou principes cancéreux sur l'organisme tout entier et sa nutrition, action il est vrai qui s'est continuée après la résorption de la substance injectée dont on ne trouve plus trace dans le péritoine à l'autopsie. On ne peut se défendre de voir là comme une transformation pathologique durable des humeurs de l'organisme, transformation qui a été définitive, qui a persisté après la disparition de la cause et a amené la mort de l'individu. D'ailleurs cet effet persistant après disparition de la cause, n'est pas une nouveauté en pathologie. Quelqu'un prétend-il encore que le principe inconnu de la vaccine persiste en nature dans l'économie pendant six, dix ans ou même toute la vie, et ne reconnaît-on pas universellement qu'il s'est produit après la vaccination, comme un état nouveau de chaque cellule de l'organisme, état fixé définitivement ou au moins pour longtemps?

Des observations moins frappantes, peut-être, mais aussi significatives, ont été recueillies sur les rats en expérience au laboratoire. Neuf rats en effet ayant subi des injections soit de cancer en nature, soit de

macération de cancer, soit pour l'un d'eux de liquide ascitique cancéreux, ont présenté un dépérissement progressif et continu suivi de mort, sans que l'autopsie révèle la moindre lésion appréciable.

c) Guidé par ces expériences, M. le professeur MAYET a eu l'idée d'étudier l'action des principes solubles du cancer sur l'élément vivant le plus accessible à l'expérience, je veux dire le globule blanc. Ces globules à la température optima de 38° présentent des mouvements amiboïdes lents mais faciles à observer. M. le professeur MAYET a mis sur une platine chauffante portée à 40° (ce qui met à peu près à 38° la température intérieure de la préparation) une goutte d'exsudat retiré d'un vésicatoire. Ce liquide qui distend la phlyctène est très riche en leucocytes bien vivants; puis il a ajouté à la préparation ainsi obtenue une goutte du produit filtré de la trituration d'un cancer du sein avec de l'eau distillée; immédiatement il put voir les mouvements *amiboïdes*, de relativement lents qu'ils étaient, devenir très rapides, au point de provoquer le déplacement des globules dans la préparation. Il y a là une action très manifeste excitatrice des globules blancs par le suc cancéreux. On conçoit facilement que cette action s'étendant à toutes les cellules de l'économie, il puisse se produire des modifications considérables dont nous ne connaissons d'ailleurs pas la nature.

Comme complément à cet exposé, nous donnerons brièvement les expériences des autres auteurs, où

ces derniers ont obtenu ou cru obtenir des résultats positifs.

L'inoculation d'homme à homme d'un cancer inoculé à son porteur a été réalisée deux fois, une fois par HAHN en Allemagne, et en France par un chirurgien anonyme, dont les observations ont été présentées par M. CORNIL à l'Académie de médecine. Il a vu s'accroître en volume un fragment de cancer du sein enlevé à une femme et inoculé sous la peau de l'autre sein. Sans nous arrêter aux objections relatives à la moralité de ces expériences, remarquons qu'elles perdent beaucoup de leur valeur en tant qu'inoculation, de ce fait qu'elles s'adressent à des individus déjà atteints de cancer, et qu'elles se rapprochent beaucoup plus des faits bien démontrés d'autocontagion cancéreuse.

De l'homme cancéreux à l'homme non atteint de cette maladie, l'expérience a été faite deux fois avec succès, mais les sujets choisis étaient déjà profondément cachectiques. Par contre, ALIBERT et BIET se firent, toujours en vain, des inoculations répétées, de même qu'un étudiant en médecine de Lyon. L'expérience sur l'homme sain et robuste semble donc ne pas réussir.

La transmission expérimentale de tumeur d'animaux à des animaux de la même espèce semble avoir été assez souvent couronnée de succès pour qu'on puisse, d'une façon générale, admettre la possibilité de cette transmission.

WEHR, en 1888, transmet le premier le cancer du chien à un autre chien. HANAU, un an plus tard,

apportait une série d'observations d'inoculations de l'épithélioma pavimenteux du rat au rat; trois expériences sont suivies de succès avec généralisation de la tumeur.

Enfin MORAU, en 1891-1894, a publié une série remarquable d'inoculations heureuses de la souris à la souris provenant toutes d'une tumeur initiale qui a donné, en série, une centaine de cas positifs. Mais cette série, éteinte accidentellement, ne s'est pas reproduite.

Bosc dit avoir obtenu des résultats probants d'inoculation de tumeur propre du lapin à des animaux de la même espèce. L'évolution et l'aspect macroscopique des tumeurs ainsi formées ressemblaient absolument à la tumeur injectée, de même d'ailleurs que la morphologie histologique.

Ajoutons toutefois qu'à côté de ces résultats d'autres auteurs n'ont jamais pu arriver à faire prendre le cancer d'animal à animal. Ce sont MM. BERT, LESUR, RINNE et FABRE-DOMERGUE.

On attribue la première tentative d'inoculation du cancer de l'homme aux animaux au médecin français PEYRILHE qui, en 1877, inocula à un chien dans la peau du dos du liquide cancéreux. On ne peut naturellement rien conclure de cette expérience. On peut en dire autant des expériences positives de LANGENBECK (1840), de FOLLIN et LEBERT (1848), de COHN (1850); dans toutes, en effet, la substance cancéreuse était presque sûrement infectée. Cependant l'expérience de LANGENBECK paraît plus démonstrative. A la suite d'injection dans la jugulaire de cancer du sein récemment enlevé à une femme et trituré, il se pro-

duisit dans les poumons un grand nombre de tumeurs d'apparence cancéreuse.

M. BOINET, en 1894, a fait soixante inoculations de tumeurs cancéreuses de l'homme à des rats, à des cobayes et à des lapins. Il a réussi une seule fois chez un rat qui, trente-huit jours après l'inoculation, présentait deux masses cancéreuses développées au-dessus du centre phrénique, avec généralisations composées microscopiquement des mêmes cellules cancéreuses que la tumeur injectée dans le péritoine.

MM. FRANCOTTE et RECHTER ont pratiqué sur des souris l'injection de suc de cancer humain à la dose de 4 ou 5 centigrammes et ont vu apparaître chez presque tous leurs sujets des tumeurs localisées aux membres, dont l'examen a montré le caractère carcinomateux. Il est regrettable que ces messieurs n'aient pas publié les figures correspondant à leurs préparations.

M. Bosc a inoculé avec succès des tumeurs de l'homme à toutes sortes d'animaux : rats, lapins, cobaye, chien ; partout il a des résultats positifs. On peut dire que c'est là une chance vraiment particulière, eut égard à la difficulté qu'éprouvent la plupart des expérimentateurs pour arriver à quelque chose d'un peu probant ! Le nombre même des succès obtenus les rend suspects.

En regard de tous ces résultats accumulés par un grand nombre d'auteurs, nous mettrons, pour être rigoureux, ceux beaucoup plus nombreux encore où les expériences ont été absolument négatives. MM. DUPLAY et CAZIN, dans une série quatre-vingt-quatorze

cas où les animaux en expérience étaient des chiens, des lapins et des rats, n'ont pas obtenu une seule fois une prolifération néoplasique. La matière injectée l'était immédiatement après son ablation sur le malade avec toutes les précautions aseptiques nécessaires. M. le professeur agrégé REGAUD a fait une série de tentatives d'inoculation au rat et au chien qui, toutes, sont restées sans succès.

Ces résultats sont confirmés par les observations de FISCHER et, il faut bien le dire, par un très grand nombre de celles recueillies au laboratoire de Pathologie générale de Lyon, puisque sur quatre-vingt dix-huit rats injectés, il y en a soixante-dix sept qui n'ont présenté aucune lésion ou même aucune modification pathologique quelle qu'elle soit.

En outre de ces insuccès absolus sur des rats, nous devons ajouter qu'une dizaine de lapins ont reçu, sans présenter aucune lésion ni aucun trouble morbide, l'injection d'une dizaine de grammes de macération de cancer finement divisé, dans l'eau porté à 38° et laissée longuement en contact avec cette matière cancéreuse, puis filtrée grossièrement dans un linge fin.

Nous devons aussi mentionner que deux chiens robustes et bien portants ont reçu le même produit de macération cancéreuse dans la veine saphène, et que, sacrifiés plusieurs mois après, ils n'ont pas présenté la moindre lésion; que deux autres chiens ont reçu dans la veine jugulaire chacun une dizaine de grammes de cancer encéphaloïde provenant de tumeurs du sein, fortement trituré de façon à former un produit demi-liquide. Il ne se produisit aucun phénomène,

qu'une dyspnée assez prononcée au moment de cette introduction. Ces animaux, sacrifiés trois mois après, ne présentèrent aucune trace de lésions, pas plus dans les poumons, où des embolies cancéreuses s'étaient presque sûrement produites, que dans les autres organes. La matière cancéreuse nécessairement arrêtée dans les rameaux de l'artère pulmonaire avait été dissoute et résorbée sans laisser aucune trace. Les jugulaires ne présentaient pas non plus trace de la piqure.

Tous ces animaux (chiens et lapins), comme un grand nombre des rats mis en expérience et qui n'ont présenté aucune lésion néoplasique, avaient reçu des injections sous-cutanées répétées d'huile contenant de la cantharidine à dose suffisante pour provoquer une néphrite; ceci pour déterminer un appel sur les reins, et en raison de la première expérience positive citée plus haut, où le rein était atteint. Les chiens et les lapins ont présenté de l'albuminurie pendant plusieurs jours, mais le but qu'on s'était proposé ne fut pas atteint.

CHAPITRE III

Conclusions que l'on peut tirer de nos faits, et des faits concordants des auteurs.

Les conclusions qui ressortent de ces faits, sans faire la moindre hypothèse sur leur interprétation pathogénique, sont les suivants :

Le développement de lésions prolifératives se rapprochant du cancer par de nombreux caractères, peut être provoqué chez quelques animaux, par l'introduction dans leur économie d'éléments anatomiques cancéreux, ou de produits solubles provenant de tumeurs cancéreuses de l'homme. Les cas d'insuccès sont beaucoup plus nombreux que les cas positifs, mais ceux-ci ont été observés dans des conditions de rigueur suffisantes, pour qu'on ne puisse contester leur valeur.

Les déductions qu'on peut légitimement tirer de ces faits, sont, quant à présent les suivantes : si l'injection de cancer en nature a pu déterminer des lésions prolifératives, les produits de macération filtrés au filtre de porcelaine, et ne contenant plus, par conséquent, aucun élément anatomique, ont agi de même. Le premier cas positif rapporté de noyaux néoformés, composés de cellules épithéliales déve-

loppées dans le rein, peut également être invoqué en faveur de l'action des produits solubles. En effet la macération prolongée du cancer divisé en fragments dans la glycérine, puis filtré sur plusieurs doubles de papier, n'est pas compatible avec la persistance dans ce liquide d'éléments anatomiques vivants. On peut en conclure que le cancer n'agit que par ses éléments solubles, aussi bien dans la première série d'expériences que dans la seconde.

Ces principes solubles introduits dans l'organisme de certains animaux, les rats blancs, y déterminent une prolifération désordonnée des éléments anatomiques, prolifération qui peut être considérée comme cancéroïde, mais avec cette particularité que, le plus souvent, les foyers qui se sont développés n'ont pas la même structure que les tissus cancéreux qui les ont donnés, ce qui les éloigne du cancer vrai.

Les lésions dans un cas étaient représentées par des amas de cellules épithélioïdes substituées aux éléments de la substance corticale du rein. Dans deux autres cas, elles étaient composées de cellules en amas entourées de stroma, et très analogues à celles de la tumeur qui avait fourni la matière injectée. Il suffit de voir la figure pour affirmer une grande analogie de structure avec celle d'un cancer alvéolaire. Dans l'autre cas ce n'était que des éléments conjonctifs qui composaient le néoplasme. Remarquons d'ailleurs que c'est une prolifération conjonctive bien anormale, en foyers distincts, sans aucune autre trace de lésions de péritonite qui pourrait expliquer une formation de nature inflammatoire ou cicatricielle;

il pourrait se faire qu'on soit en présence d'une prolifération cancéroïde à structure conjonctive.

D'autres fois on a observé des cavités anfractueuses des reins, trace probable de prolifération néoplasique n'ayant pu vivre et s'accroître, le terrain étant défavorable.

Dans d'autres cas, et confirmant la première interprétation, l'injection de suc cancéreux n'a déterminé que des lésions de la moelle épinière, d'autres fois une cachexie mortelle. Les rats blancs sont les seuls animaux chez lesquels on a obtenu des lésions néoplasiques; les lésions nerveuses ont été observées chez le lapin et le rat, la cachexie chez le chien et le rat. La très grande majorité des animaux ne présente aucune lésion, ni aucun trouble.

CHAPITRE IV

Quelle lumière peut-on tirer des faits expérimentaux en eux mêmes, ou comparés aux faits cliniques pour éclairer la pathogénie du cancer ?

Nous nous poserons une première question : le cancer est-il transmissible par contagion, d'homme à homme ou de l'homme aux animaux ? La solution fournit quelques éléments, mais très partiels et peu importants, pour la détermination de la pathogénie du cancer. Il importe néanmoins de l'examiner. Avant d'y répondre, nous établirons une distinction préalable.

Si l'on entend par contagion, prenant ce mot dans son sens littéral, la détermination de la prolifération cancéreuse chez un sujet, par l'application sur un tégument cutané ou muqueux de matière cancéreuse prise sur un autre sujet, la réponse sera certainement négative.

Il en est autrement, s'il s'agit de contagion avec effraction, d'introduction au milieu des tissus divisés d'un fragment de tissu cancéreux.

De l'homme aux animaux, ce mode de transmission par simple insertion sous les téguments de fragments de cancer a échoué entre les mains d'un grand nombre d'expérimentateurs. M. le professeur MAYET a

notamment fait cette expérience deux fois sans succès. Le fragment de cancer, gros comme une lentille, introduit dans une cavité sous-cutanée de six à huit millimètres de profondeur s'est rapidement résorbé.

De l'homme sur lui-même, c'est-à-dire par l'introduction dans des points sains de fragments d'une tumeur cancéreuse dont il est porteur, ce mode d'autocontagion réussit certainement. Cette expérience devait réussir, car la généralisation du cancer se réalise par un mécanisme tout à fait semblable.

De l'homme cancéreux à l'homme sain, deux expériences ont démontré la transmission possible, mais elles ont été faites chez des sujets cachectiques, présentant, sans doute, une réceptivité toute particulière; par contre, cet étudiant en médecine, parfaitement sain et robuste, qui se fit inoculer dans une petite incision le produit du raclage d'un cancroïde de la lèvre, ne vit pas se développer trace de néoplasme.

On regarde comme probable pour expliquer la fréquence très grande du cancroïde des lèvres dans l'Ariège et l'Aveyron, l'habitude qu'ont les sujets de la même famille, de boire dans le même vase, en terre plus ou moins grossière ou éraillée.

On a cité aussi des cas de véritable contagion conjugale : un mari dont la femme est atteinte du cancer du col, se vit atteint, peu de temps après, de cancer du pénis, ou réciproquement; là encore, la contagion doit se faire au niveau de légères pertes de substances des muqueuses intéressées. On a même été, M. le docteur FRIESSINGER entre autres, jusqu'à parler de vraies épidémies de cancer.

Tous ces faits, très souvent rapportés, sont de sérieuses présomptions en faveur de la contagion possible du cancer.

Cette question étant ainsi résolue, il est évident qu'elle ne permet qu'une affirmation, c'est que les éléments anatomiques vivants des néoplasmes peuvent être transplantés d'homme à homme, pourvu qu'ils soient introduits au milieu des tissus vivants et chez des sujets dont le terrain organique est favorable à cette pullulation. Cela prouve que les éléments anatomiques cancéreux possèdent une propriété de pullulation active, mais en quoi consiste-t-elle, qu'est ce qui l'a communiquée aux éléments sains au moment où a commencé leur déviation nutritive, voilà ce qui reste inexpliqué.

Pour ce qui est de nos faits d'expérience, ils ne prouvent pas encore que, dans quelques cas, le cancer véritable de l'homme avec toutes ses propriétés de pullulation active, énorme, indéfinie, puisse être transmis par introduction de ses cellules, dans l'économie d'un animal, parce que nous n'obtenons, dans les cas favorables très rares, qu'un tissu, il est vrai, très analogue au cancer, mais qui en diffère par une pullulation très limitée, par son peu de tendance à la généralisation. Dans un autre cas à résultat positif, ce sont des foyers de prolifération conjonctive et non des proliférations cancéroïdes. Même dans le rein le tissu épithélioïde ne paraissait pas avoir de tendance à s'accroître et dans d'autres cas la néoformation s'était, selon toute vraisemblance, éliminée.

Enfin, nous avons laissé entendre que c'étaient à

des substances solubles issues du cancer qu'il fallait sans doute attribuer tous les résultats positifs, que ce soient des néoformations ou des modifications quelconques de l'économie des animaux injectés ; c'est bien là, semble-t-il un fait opposé à la transmission réelle du cancer. Ne semble-t-il pas, au contraire, que le cancer qui se reproduit dans les foyers multiples, qui se généralise, doit avoir pour origine des transplantations d'éléments anatomiques en nature ? Il en est de même des greffes sur le sujet lui-même et des cas d'infection cancéreuse probable, comme pour le cancroïde, par un vase ébréché ayant servi à un cancéreux. Tous ces faits plaident pour la nécessité d'éléments anatomiques vivants pour reproduire le néoplasme. Par conséquent, nous n'avons pas la prétention, au moins pour le moment, de dire que nous avons reproduit expérimentalement du cancer, analogue à celui injecté et présentant ses caractères bien tranchés, mais que, sous l'influence d'une injection cancéreuse, on peut voir proliférer en de certains points, des éléments jusque-là normaux et que cette prolifération semble reconnaître pour point de départ une action directe sur l'organisme animal, des principes solubles du cancer en expérience.

Des diverses théories pathogéniques et de leurs rapports avec les faits expérimentaux.

Il ne suffit pas d'interpréter ces faits en eux-mêmes, mais il faut encore examiner la valeur qu'ils ont relativement aux diverses théories proposées pour établir

la pathogénie du cancer, et nous demander s'ils sont en faveur de l'une ou de l'autre ou en opposition avec elles.

Cela nous amènera à discuter chacune d'elles, et à discuter les faits ou les raisonnements apportés en leur faveur.

Théorie parasitaire.

L'idée de faire du cancer une maladie parasitaire découle naturellement de l'observation des maladies infectieuses microbiennes ; comme ces dernières, les tumeurs sont infectantes, envahissent l'organisme rapidement, se reproduisent en noyaux secondaires, loin du point primitivement lésé, enfin peuvent, dans certains cas favorables, s'innoculer à des individus prédisposés. Remarquons tout de suite que l'analogie est grossière ; que l'évolution lente, mais invincible, du cancer est, au contraire, tout à fait incompatible avec la marche généralement rapide et tendant à la guérison des maladies microbiennes. Néanmoins, les chercheurs se sont d'abord dirigés de ce côté et SCHEURLÉN avait décrit minutieusement un microbe spécifique qu'on reconnut bientôt comme étant un saprophyte, introduit après coup, comme toutes les bactéries que l'on trouve seulement dans les tumeurs ulcérées.

Par analogie avec des faits bien connus de psorose chez le lapin, maladie se caractérisant par l'évolution de tumeurs plus ou moins volumineuses, on en vint à voir des protozoaires du genre coccidie

dans certaines formes figurées des préparations cancéreuses, et à faire jouer à ces nouveaux parasites le rôle prépondérant dans l'apparition, et l'évolution caractéristique des tumeurs. Née en 1888 d'une erreur de NEISSER, qui prit pour des coccidies les globes cornés de l'acné varioliforme, cette théorie coccidienne du cancer a bientôt acquis un grand nombre de partisans qui tous ont cru voir et ont décrit le parasite, et aujourd'hui encore la question reste en suspens, malgré les nombreux travaux accumulés contre cette idée. Pour ce qui est de l'étude technique et morphologique des différents parasites décrits, nous renverrons au traité très complet et très documenté de M. FABRE-DOMERGUE sur les *Cancers épithéliaux*, et nous nous bornérons à faire ici un résumé très rapide, d'après la classification établie par cet auteur. Le premier type est fourni par DARIER. MALASSEZ et WICKAM décrivent après lui ce parasite sous la forme d'un corpuscule le plus souvent endocellulaire. Les coccidies d'ALBARRAN et MALASSEZ forment un second type. Un troisième est celui des parasites de THOMAS, NILS-SJOBRING, SOVDAKEWITCH, PODWYSSOWSKI et SAWTSCHENKO, RUFFER et PLIMMER, qui tous décrivent un parasite petit, endocellulaire ou même intranucléaire, sortant quelquefois de la cellule. Enfin une dernière catégorie est représentée par le parasite de RUSSEL. Or, et pour en rester uniquement sur le domaine scientifique anatomo-pathologique, d'après les longues recherches de M. FABRE DOMERGUE, d'après celles aussi de M. CORNIL, qui tous les deux examinant d'une façon rigoureuse les

formes décrites par les auteurs, en sont arrivés aux mêmes conclusions, tous ces parasites sont des pseudo parasites, des pseudo-coccidies. Ce sont dans tous les cas des transformations endocellulaires, ou des produits de l'activité anormale des cellules néoplasiques, que l'on peut prendre sur le fait, dans leur transformation, en quelque sorte sous le champ du microscope. FABRE-DOMERGUE a nettement reconnu que soit le bourgeonnement nucléaire endocellulaire sans division du corps de la cellule, soit le gonflement et la fragmentation du noyau, soit des figures karyokynétiques anormales, reproduisent exactement les corps décrits par les auteurs. Nous avons là, en somme, des produits de dégénérescence cellulaire, donnant naissance, par encapsulement, à de véritables corpuscules étrangers, ou des bourgeonnements nucléaires restant inclus, plus ou moins libres, dans la cellule, qui ne s'est pas elle-même divisée.

D'ailleurs, quand même nous n'aurions pas les affirmations très nettes de ces expérimentateurs de la plus haute compétence, il nous serait impossible d'admettre l'existence de coccidies dans le cancer, et cela pour un grand nombre de raisons.

D'abord l'existence dans un nombre toujours restreint de cellules de parasites endocellulaires, ne peut expliquer la multiplication active et exubérante des tumeurs. A côté des cellules parasitées, il y a des cellules propres, analogues à celles du tissu envahi, et qui prolifèrent activement. Il faudrait dire alors que ce qui se passe dans un certain nombre de cellules infectées amène une excitation multiplicatrice de

toutes les cellules propres du tissu, mais remarquons bien que pas un partisan de l'existence des coccidies n'invoque cette explication.

Alors même qu'il serait démontré que ce qui se passe dans un certain nombre de cellules du néoplasme, ressemble à l'évolution d'un élément coccidien, on ne peut nier que ce processus n'aboutisse à quelque chose d'absolument différent d'une tumeur coccidienne authentique. Nous verrons plus loin, d'ailleurs, que l'évolution complète d'une coccidie avec toutes ses formes n'a jamais été trouvée dans le cancer. Si on examine en effet les formes parasitaires coccidiennes décrites par MALLASSEZ et BOSC dans les canaux biliaires du lapin, nous voyons que ce processus parasitaire s'éloigne considérablement du processus néoplasique cancéreux. Sans doute les cellules épithéliales envahies par le parasite peuvent présenter des formes analogues morphologiquement aux cellules cancéreuses, mais ces cellules parasitées sont constamment détruites à une période plus avancée, ce qui n'arrive jamais dans le cancer vrai. Là, au contraire, les cellules sont bien vivantes et sont même fonctionnellement hyperactives ; si le néoplasme subit à sa superficie une résorption par ulcération, c'est grâce à l'intervention secondaire de l'infection microbienne, ou quand ces parties superficielles ne reçoivent plus une nourriture suffisante. Dans l'infection coccidienne la mort de la cellule est la règle, comme Bosc le reconnaît lui-même. L'épithélium arrive à disparaître devant l'énorme pullulation des parasites et ces derniers finissent par subsister

seuls, entassés à la place occupée auparavant par les cellules; où trouvons-nous dans le cancer ces amas de corps parasitaires? Nulle part, et on trouve au contraire le tissu épithélial persistant et exubérant, formant de vrais amas cellulaires. Dans la tumeur coccidienne, à la fin du processus, il ne reste plus que des parasites, les cellules éclatées ont disparu; dans la tumeur cancéreuse, l'épithélium plus ou moins transformé a tout envahi, car on est d'accord maintenant pour considérer le plus grand nombre des cancers types comme des épithéliomas. Les partisans de la théorie parasitaire reconnaissent que le parasite détruit, déformé, fait éclater les cellules parasitées; et nous voyons au contraire, dans les cancers, l'édification d'amas de cellules à contour net bien défini, quelquefois et même souvent, l'édification d'organes glandulaires parfaits, qui se nécrosent à la périphérie par un processus général, et non par un phénomène de mort individuelle; enfin si l'on ne trouve pas de trace de la mort individuelle des cellules parasitées, on ne trouve pas non plus de trace de désintégration des parasites, qui cependant étant des êtres vivants doivent mourir, et laisser des résidus, au moins pendant quelque temps.

Les pseudo-coccidies du cancer se comporteraient donc dans les cellules cancéreuses d'une façon toute différente des autres coccidies. De plus, ces coccidies cancéreuses sont des protozoaires bizarres ne présentant pas la morphologie, le stade évolutif habituels. On dirait que dans le cancer le stade évolutif avorte toujours, puisque dans les descriptions des auteurs

on se trouve toujours en face de formes embryonnaires; jamais on ne voit décrit les kystes oviformes des coccidies, qui représentent le stade adulte du parasite, alors que dans les lésions franchement coccidiennes on rencontre quelquefois des amas de ces kystes ou au moins des kystes isolés de loin en loin.

Il est encore un argument à opposer à la théorie parasitaire : comment se fait-il que le parasite qui, après l'éclatement des cellules, se répand forcément dans les humeurs et de là dans le sang, n'envahisse pas des éléments anatomiques divers et ne trahisse sa présence dans les foyers de généralisation que par des cellules du même type que le foyer primitif ? C'est un parasite singulier ! Il est transporté dans des tissus à éléments très divers et, au lieu de les envahir, il ne se développe que dans les cellules identiques au foyer primitif, évidemment venues par transport de ce foyer.

Si nous prenons maintenant les faits accessoires qui semblent être le plus en faveur de la théorie parasitaire, nous ne trouvons là encore rien de probant. Tout d'abord les faits expérimentaux obtenus au laboratoire ne plaident pas plus en sa faveur qu'ils ne l'infirmement catégoriquement. Tout au plus pourrait-on remarquer que l'inoculation est au moins difficile par rapport à ce que l'on observe dans les autres maladies parasitaires, puisque nous avons vu les expériences sur l'homme sain ne pas réussir et les expériences sur l'animal réussir rarement. Dans les cas spéciaux de HAHN et de CORNIL, il serait aussi raisonnable de dire que c'est la cellule cancéreuse elle-même

qui, transportée dans un milieu favorable, évolue et prolifère, que d'y voir le transport d'un parasite. D'ailleurs, cette explication même n'est peut-être pas la vraie; nous avons vu en effet dans nos expériences les injections de produits solubles réussir aussi bien que celles de néoplasmes en nature, et nous en avons déduit par analogie que, dans ce dernier cas encore, c'étaient les produits solubles qui agissaient.

Les métastases, comme nous l'avons vu, ne sont pas non plus radicalement en faveur de cette théorie, puisque les parasites ne peuvent évoluer en dehors de la cellule détachée de la tumeur primitive et que celle-ci, avec sa propriété de sécréter des produits solubles toxiques, suffit à elle seule pour expliquer le développement de la métastase.

En résumé, la théorie parasitaire, quelque rationnelle qu'elle paraisse, quelque conforme à la marche de la maladie cancéreuse qu'elle soit, a contre elle de graves objections, au moins à l'heure actuelle et ne s'appuie encore sur aucune preuve expérimentale valable. Il lui manque l'appui essentiel des faits. Nos faits ni ne l'infirmement absolument, ni ne démontrent sa conformité à la nature véritable du processus.

Nous ne pouvons examiner avec renseignements suffisants la théorie parasitaire telle que l'a présentée M. JABOULAY ces derniers temps (*Lyon médical*, septembre 1903), car l'exposé sommaire qu'il en a donné n'est vraiment pas explicite. Il parle de flagella et n'en donne pas la description, de reproduction sexuée, sans indiquer les caractères propres des deux sexes et leur mode de copulation. Des flagella sorti-

raient des noyaux, puis, plus tard, éclateraient et reprendraient autour d'eux des corps noirs qui reproduiraient le parasite, description difficile à saisir et qui devrait être rendue plus claire par des figures.

Théorie humorale.

Le cancer, comme résultant d'une dyscrasie, d'une constitution défectueuse et pathologique des humeurs ne compte que peu de partisans et, si nous en parlons, c'est parce que nos faits expérimentaux ne sont pas sans lui donner quelque vraisemblance, vraisemblance qui a d'ailleurs contre elle, un trop grand nombre de raisons s'opposant à ce que l'on puisse admettre sa valeur.

D'abord le cancer, dans la presque totalité des cas, naît dans un seul point de l'économie et sous une seule forme anatomique. Il en serait sans doute autrement sous l'influence d'un vice humoral généralisé. Il paraît invraisemblable qu'une altération du plasma qui intéresse toutes les cellules, produise en un seul point la prolifération d'un seul élément.

En second lieu, les tumeurs de généralisation ont la même structure histologique que le foyer d'origine, alors que suivant les lois de la physiologie, le vice humoral devrait faire proliférer dans chaque tissu différent les éléments propres de ce tissu.

Enfin, quelle serait l'origine de cette viciation des humeurs ? Pouvons-nous croire qu'une cause irritante futile, comme le tabac et l'érosion de la pipe pour le cancroïde des lèvres, comme les contusions évoquées

par les femmes atteintes de cancer du sein, que ces causes sans importance, dis-je, puissent faire naître le principe humoral, même dans un terrain spécial, comme la syphilis tertiaire pour M. JABOULAY.

Et cependant, contradictoirement à ces arguments, n'est-il pas évident que dans un de nos cas, un principe soluble, humoral, sans le moindre élément anatomique, a fait proliférer la capsule du foie en éléments se rapprochant de ceux de la tumeur qui a fourni ce principe soluble; dans un autre cas, cette même injection a produit une prolifération du rein, différant notablement du tissu de la tumeur expérimentale; dans un troisième cas, nous avons eu par le même processus, une évolution purement conjonctive dans le péritoine. N'est-ce pas là la marque d'une véritable indifférence à faire proliférer n'importe quelle forme de tissu, comme devrait le faire une dyscrasie portant sur toutes les humeurs de l'organisme ?

Nous voyons en somme, que contre des probabilités assez grandes, la théorie humorale conserve quelque vraisemblance.

Théorie embryologique.

Développée par COHNEIM, elle consiste essentiellement à dire que l'individu naît avec son néoplasme en puissance en un point, par une inclusion fœtale en cet endroit, qui se mettra plus tard à proliférer. CRITZMANN poussant à l'extrême les idées de CONHEIM, prétend que la tumeur est un ovule greffé sur l'individu au moment du développement embryogé-

nique, ovule qui, resté plus ou moins longtemps stationnaire, reprend tout à coup ses facultés de multiplication et de développement. Le cancer est le frère de l'individu qui le porte, théorie fantaisiste, qui ne s'applique avec quelque vraisemblance qu'aux tératomes, véritables monstres pathologiques.

L'inclusion fœtale est l'origine d'une sorte de néoplasme bien particulier, ce sont les kystes dermoïdes. Ces kystes dermoïdes n'ont aucun rapport avec les cancers, ni pour la structure, ni surtout pour l'évolution. On voit ces tumeurs par inclusion évoluer le plus souvent chez le sujet jeune ou chez l'adulte, et non pas de préférence, chez l'individu âgé, comme le cancer ; surtout les kystes dermoïdes sont essentiellement bénins dans l'immense majorité des cas, exception faite pour certains kystes de l'ovaire, qui se généralisent et récidivent quelquefois. Enfin comment comprendre ces épithéliomas greffés sur une cicatrice de brûlure, alors que dans ce cas le tissu embryonnaire inclus aurait été certainement détruit ; et l'on sait que cette sorte d'accident est fréquemment le point de départ de cancroïdes des lèvres ou de chancre des fumeurs. Il est presque inutile d'ajouter que nos expériences infirment complètement cette théorie ; tout fait d'inoculation positive de quelque nature qu'il soit, est la négation de la théorie embryologique du cancer.

M. FABRE DÔMERGUE se basant sur des constatations histologiques d'ailleurs exactes, voit dans la prolifération désordonnée des tumeurs malignes, la suite d'une désorientation cellulaire. Il constate en

effet que, dans les cancers les noyaux ne présentent plus leur évolution normale, leur orientation habituelle. Il en conclut que la cellule tout entière a perdu son principe directeur et immédiatement en tire des conclusions très ingénieuses.

Dans une glande par exemple, les cellules normales sont orientées par rapport à la lumière et à la basale, de manière à respecter l'une et l'autre ; qu'elles perdent leur orientation par rapport à la forme générale de la glande, tubulée simple ou en grappe, il y aura production anormale de culs-de-sacs et de couches épithéliales, ce sera un adénome ; si l'orientation par rapport à la basale et à la lumière est perdue, les cellules glandulaires oblitéreront la lumière et envahiront les tissus voisins, on aura un épithélioma. Si l'anarchie complète se met dans l'évolution de la glande, chaque cellule évolue pour son compte, c'est un carcinome.

Remarquons d'abord que la déduction dont part l'auteur est au moins un peu hasardeuse ; les noyaux ont perdu leur évolution, leur direction normale, c'est un fait ; mais de là à en faire la cause même de la tumeur, il y a loin, et au lieu d'être l'origine de l'évolution néoplasique, ce pouvait très bien n'être que le résultat. Puis cette orientation est au moins une propriété bizarre de la cellule qu'il faudrait elle-même définir, car elle n'a rien de très clair ni même de très facilement compréhensible. Enfin en admettant même que l'orientation existe et avec elle la désorientation, il resterait à déterminer dans quelles circonstances et sous quelles influences se produit cette dernière, car si c'est à la suite d'un simple traumatisme créant un

locus minoris resistentiæ, les néoplasmes se produiraient vraiment avec une fréquence inouïe qu'ils n'ont pas heureusement.

Nous parlerons, pour finir d'une théorie nouvelle qui tendrait à s'établir, s'appuyant sur une seule observation de LAMBERT LAKE. Celui-ci a produit certainement un tissu cancéroïde par irritation répétée, après incision, de l'ovaire d'une lapine. Il y aurait dans ces cas comme une histobiose anormale des cellules de l'ovaire par transplantation des éléments cellulaires loin de leur place normale, et leur végétation en ce point; l'épithélium ovarien introduit dans les lymphatiques irait pulluler dans un ganglion, grâce au changement de milieu. Ce fait perd toute sa valeur de ce qu'il est unique et qu'on n'a pas pu le répéter. M. DOR, qui a tiré sa théorie de cette expérience, invoque en vain le traumatisme ou l'irritation locale qui existe au début de certain cancer. Peut être pour le cancer des fumeurs, et encore les cellules épithéliales ne sont pas nettement transplantées dans un milieu anormal et la maladie ne débute pas par les lymphatiques. Pour les autres tumeurs, le cancer du sein, par exemple, le traumatisme est toujours insuffisant pour permettre cette libération des éléments glandulaires dans les lymphatiques voisins, et là encore la tumeur débute dans la glande elle-même.

Enfin, nos expériences sont radicalement opposés à ces idées nouvelles, puisque nous avons obtenu des résultats par l'injection de substances d'où les cellules cancéreuses étaient totalement absents.

Comme conclusion à cette étude des diverses théories actuellement en présence, tant au point de vue de leur relation avec nos expériences qu'au point de vue absolu de chacune d'elles, nous pouvons dire :

1° Que nos faits positifs ne sont pas plus franchement favorables à la théorie parasitaire, qu'ils ne lui sont directement opposés. Tout au plus peut-on dire que cette théorie conserve malgré tout pour elle, le plus de vraisemblance ;

2° Ils paraîtraient justifier la théorie humorale, qui d'autre part se heurte à des difficultés insurmontables ;

3° Ils sont franchement en opposition avec la théorie embryogénique de COHNHEIM, avec la théorie spéciale de FABRE-DOMERGUE, et avec les déductions que l'on veut tirer du fait unique de LAMBERT LAKE.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nos faits expérimentaux ne prouvent pas que dans quelques cas, le cancer véritable de l'homme, avec toutes ses propriétés de pullulation active, énorme, indéfinie, puisse être transmis par introduction de ses cellules dans l'économie d'un animal, parce que nous n'obtenons dans les cas favorables, très rares, qu'un tissu, il est vrai très analogue au cancer, mais qui en diffère par une pullulation très limitée, par son peu de tendance à la généralisation. Dans un autre cas à résultat positif, ce sont des foyers de prolifération conjonctive, et non cancéroïde. Même dans le rein, le tissu épithélioïde ne paraissait pas avoir de tendance à s'accroître, et dans d'autres cas, la néoformation s'était, selon toute vraisemblance, éliminée.

De plus, nous sommes disposés à admettre que tous nos résultats, soit de prolifération cancéroïde, soit de lésions nerveuses, soit de cachexie, sont dus à l'action des substances solubles contenues dans le cancer. Ces substances solubles agissent d'une façon durable sur tous les éléments de l'économie, par une action excitatrice spéciale inconnue et dont la réaction est tout à fait inconnue elle aussi. Cette réaction peut se traduire par des proliférations quelquefois cancéroïdes, mais très rarement en reproduisant à peu près le type de la tumeur injectée (un seul cas plaidant dans ce sens); d'autres fois la néoformation est simplement conjonctive; d'autres fois encore l'action produite n'est appréciable que par des phénomènes fonctionnels,

relevant d'une modification générale de l'économie, ou par des troubles vagues du système nerveux.

Pour ce qui est des différentes théories pathogéniques, nous concluons :

1° Que nos faits positifs ne sont pas plus franchement favorables à la théorie parasitaire, qu'ils ne lui sont directement opposés ; jusqu'à aujourd'hui cette théorie n'a pour elle aucun fait probant, aucune découverte sérieuse. Peut-être reste-t-elle néanmoins la plus vraisemblable.

2° Nos expériences paraîtraient justifier la théorie humorale, qui d'autre part se heurte à des difficultés presque insurmontables.

3° Elles sont franchement en opposition avec la théorie embryogénique de COHNEIM, avec la théorie spéciale de FABRE DOMERGUE, et avec les déductions que l'on veut tirer du fait unique de LAMBERT LACKE.

VU :

Le Président de la Thèse

MAYET.

VU :

Le Doyen

LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 7 décembre 1903.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

G. COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALBARRAN. — Sur des tumeurs épithéliales contenant des psorospermies. *Cong. de méd. int.*, Berlin, août 1890, in CAZIN.
- BOINET. — *XI^e Cong. méd. internationale*, 1894.
- BERT. — *Loco citato in FABRE-DOMERGUE : les Cancers épithéliaux.*
- BOSC. — Cancer, maladie infectieuse à sporozoaires. *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, Paris, 1899, p. 1893-1805 ; *Presse méd.*, Paris, 1899, p. 87-91.
- CAZIN. — Des origines et des modes de transmission du cancer. *Th. de Paris*, p. 95, 1894.
- COHNHEIM. — *Vorlesungen über allgemeine Pathologie*, bd. I, p. 727, 1882.
- CORNIL et RANVIER. — *Manuel d'histologie pathologique.*
- CRITZMANN. — *Loc. cit. in FABRE-DOMERGUE : les Cancers épithéliaux.*
- DARIER. — A propos d'un nouveau cas de psorospermose folliculaire végétante. *Ann. de Derm. et de Syph.*, 1870.
- DOR. — Discussion sur l'inoculabilité. *Lyon médical*, 1902, XCVIII, 48.
- FABRE. — De la contagion du cancer. *Th. de Lyon*, 1892. Paris, 1892, BAILLIÈRE.
- FABRE-DOMERGUE. — *Les cancers épithéliaux*, Paris, 1898.
- FIESSINGER. — Note sur une épidémie cancéreuse. *Gaz. méd.*, Paris, 1892, n^o 10, p. 104.

FISCHEL. — Uebertragungsversuche mit Sarkom und Krebsgewebe des Menschen auf Thiere. *Fortschr Med.*, bd. X, 1892.

FOLLIN et LEBERT. — In *Sem. méd.*, 1833, n° 42, p. 329.

FRANCOTTE et RECHTER. — Recherches expérimentales sur le cancer. *Sem. méd.*, 1892 ; *Bull. de l'Acad. roy. de méd.*, 1892, p. 482.

HAHN. — *Loco citato in FABRE-DOMERGUE : les Cancers épithéliaux.*

HANAU. — Erfolgreiche experimentelle Uebertragung von Carcinom. *Fortsch. d. medicin.* 1889, bd. p. 321 ; *Sem. méd.*, 1880, p. 136.

LANGENBECK. — *Sem. méd.*, 1893, n° 42, p. 321 ; *Schmidt's Jahrbücher*, 1847, bd. XXV.

MALASSEZ. — Sur les nouvelles psorospermoses chez l'homme. *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, 1890.

MALASSEZ. — Notes sur la psorospermose du foie chez les lapins. *Arch. de méd. expériment.*, 1884.

MALASSEZ. — Sur la présence des psorospermoses dans les tumeurs épithéliales. *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1892.

MAYET. — Production du cancer. *Gazette hebdomad. de méd. et de chirurgie*, Paris, 1902, XLIX, p. 64-68.

MORAU. — Expériences sur les cancers épithéliaux. *Acad. des Sciences*, juillet 1893 ; *Sem. méd.*, 1893, p. 325.

MORAU. — Recherches expérimentales sur la transmission de certains néoplasmes. *Arch. de méd. exp.*, septembre 1894.

NEISSER et EURMANN. — Ueber Psorospermen. *Arch. f. Dermat. und Syphil.*, 1892.

NEPVEU. — Parasites dans le cancer. *Arch. de méd. expér.*, t. IX, n° 1, 1894.

NILS-SJÖBRING. — *Loco citato in* FABRE-DOMERGUE : *les cancers épithéliaux.*

PODWYSSOZKY et SAWTCHENKO. — Ueber Parasitismus bei Carcinomen nebst Beschreibung einiger in den Krebsgeschwülsten schmorortzender Sporozoen. *Cent. Bakt. und Parasit*, 1892.

RUFFER et PLIMMER. — Sur le mode de reproduction du parasite du cancer. *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 1893, t. CXVI, p. 836.

RUSSEL. — *Loco citato in* FABRE-DOMERGUE : *les Cancers épithéliaux.*

THOMA. — Ueber eigenartige parasitäre Organismen, in den Epithelzellen der Carcinome. *Fortschr. d. med.*, 1889, bd., VII, p. 413.

WEHR. — Weitere Mittheilungen über die positiven Ergebnisse der Carcinome. Ueber Impfungen von Hund auf Hund. *Arch. f. Kin. chirurg.*, 1889, bd. XXXIX, p. 606.

